

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 17 JAN 2005

PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 2002P12816WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 03/02497	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24.07.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 09.08.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G06F19/00		
Anmelder SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 02.03.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 14.01.2005
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Platzer, C Tel. +49 89 2399-2462 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-22 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-15 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

1/3-3/3 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 03/02497

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-15 |
| | Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche |
| | Nein: Ansprüche 1-15 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-15 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: MENTIS M J ET AL: "PALLIDAL DEEP BRAIN STIMULATION AND LEVODOPA INFUSION HAVE DIFFERENT EFFECTS ON FUNCTIONAL CONNECTIVITY DURING MOTOR PERFORMANCE" NEUROLOGY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, PHILADELPHIA, US, Bd. 56, Nr. SUPPL 3, 24. April 2001 (2001-04-24), Seiten A280-A281, XP009035139 ISSN: 0028-3878
- D2: GRAFTON S T ET AL: "NETWORK ANALYSIS OF MOTOR SYSTEM CONNECTIVITY IN PARKINSON'S DISEASE: MODULATION OF THALAMOCORTICAL INTERACTIONS AFTER PALLIDOTOMY" HUMAN BRAIN MAPPING, WILEY-LISS, NEW YORK, NY, US, Bd. 2, Nr. ½, 1994, Seiten 45-55, XP009035162 ISSN: 1065-9471

2. Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand des Anspruchs 1 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) beruht.

2.1 Das Dokument D1 wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand des Anspruchs 1 angesehen. Es offenbart (die Verweise in Klammern beziehen sich auf dieses Dokument):

Verfahren zur Analyse einer Wirksamkeit eines pharmazeutischen Präparats auf eine Neuronenstruktur, welche unter Verwendung von Kopplungsgrößen, die einen funktionellen Zusammenhang zwischen neuronalen Arealen der Neuronenstruktur beschreiben, beschrieben wird:

(D1 betrifft eine Vergleichsstudie für Parkinson-Patienten, bei der die Wirkung der Verabreichung von Levodopa im Vergleich zur Hirnstimulation des globus pallidus analysiert wird.

Die Kopplungsgrößen zwischen den neuronalen Arealen der CSPTC - Schleife werden dabei mittels structural equation modelling bestimmt.)

bei dem

- die Neuronenstruktur einem Einfluß eines pharmazeutischen Präparats ausgesetzt wird:
(den Patienten wird Levodopa verabreicht)
- Signale ermittelt werden, welche neuronale Aktivitäten in den neuronalen Arealen der unter dem Einfluß des pharmazeutischen Präparats stehenden Neuronenstruktur beschreiben:
(die Signale werden in $H_2^{15}O$ PET scans ermittelt)
- die Signale unter Verwendung eines statistischen Verfahrens ausgewertet werden, wobei geänderte Kopplungsgrößen für die unter den Einfluß des pharmazeutischen Präparats stehende Neuronenstruktur ermittelt werden
(das statistische Verfahren beruht auf structural equation modeling und ergibt Kopplungsgrößen zwischen den einzelnen neuronalen Arealen)
- die so bestimmten Kopplungsgrößen die Wirksamkeit des pharmazeutischen Präparats beschreiben:
(durch Vergleich der Kopplungsgrößen bei Levodopa-Patienten und hirnstimulierten Patienten können Rückschlüsse auf die Wirksamkeit des pharmazeutischen Präparats gezogen werden.)

2.2 Der Gegenstand des Anspruchs 1 unterscheidet sich daher von der bekannten in D1 beschriebenen Methode dadurch, daß Kopplungsgrößen vor und nach Verabreichung des Medikaments bestimmt werden und dergestalt die veränderten Kopplungsgrößen die Wirksamkeit des Präparats bestimmen.

2.3 D1 vergleicht hingegen die Kopplungsgrößen bei zwei unterschiedlichen Behandlungsverfahren (Medikament - Pallidotomie) und erhält so Hinweise auf die Wirksamkeit des pharmazeutischen Präparats.

- 2.4 Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, wie ermittelte Kopplungsgrößen ohne verfügbare Vergleichsbehandlung Rückschlüsse auf die Wirksamkeit eines pharmazeutischen Präparats erlauben.

- 2.5 Die in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung kann aus folgenden Gründen nicht als erfinderisch betrachtet werden (Artikel 33(3) PCT):
D1 lehrt den **Vergleich** von Kopplungsgrößen zwischen zwei Behandlungsarten. Ein Fachmann würde daher zur Lösung der genannten Aufgabe bei nicht vorhandener Vergleichsbehandlung nach Wegen suchen, die ebenfalls auf den Vergleich von Kopplungsgrößen hinauslaufen und würde dabei in naheliegender Weise den Zustand VOR der Verabreichung des auf Wirksamkeit zu untersuchenden Medikaments als hilfreich für den Vergleich erkennen.
Dies ist auch deshalb völlig offensichtlich, weil es gängige Praxis bei der Untersuchung der Wirksamkeit von pharmazeutischen Präparaten ist, den Zustand vor und nach Verabreichung des Präparats zu betrachten und bestimmte, von der Wirkung des Präparats betroffene Messgrößen dazu heranzuziehen.
Darüber hinaus offenbart D1 im Abschnitt "BACKGROUND" auch ein Vorgängerexperiment, in dem die Verbesserung der motorischen Fähigkeiten eines Parkinson Patienten mit zwei wesentlichen Veränderungen der funktionalen Verbindung innerhalb der cortico-striato-pallido-thalamocortikalen (CSPTC) Schleife assoziiert ist. Diese mit der Verabreichung des Medikaments Levodopa einhergehende, durch statistische Analyse von Hirnsignalen quantifizierte und objektivierte messbare Wirkung auf die Aktivität des menschlichen Gehirns ist ein klarer Hinweis auf die Tauglichkeit zur Untersuchung der Wirksamkeit eines Medikaments, indem die Veränderung der neuronalen Kopplungsgrößen bei Verabreichung zumindest jener Medikamente, bei denen eine Wirkung auf die Funktionsweise des Gehirns erwartet werden kann, betrachtet wird.
Ein Fachmann würde folglich in naheliegender Weise die genannte Aufgabe durch Vergleich der neuronalen Kopplungsgrößen vor und nach der Verabreichung eines Medikaments lösen.
Anspruch 1 beruht somit nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit (Art. 33(1) und (3) PCT).
- 2.6. Die gleiche Begründung gilt entsprechend für die unabhängigen Ansprüche 11 und 12, die entsprechen zu den Merkmalen aus Anspruch 1 auf ein Computerprogramm-Erzeugnis bzw. auf ein computerlesbares Speichermedium gerichtet sind.
Der Gegenstand der Ansprüche 11 und 12 beruht daher ebenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT).

- 2.7 Die abhängigen Ansprüche 2-10 bzw. 13-15 enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen irgendeines Anspruchs, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in bezug auf erfinderische Tätigkeit erfüllen, weil sie lediglich fachübliche Maßnahmen definieren oder offensichtliche Implementierungsdetails betreffen, die dem Fachmann ohne weiteres Zutun zugänglich sind.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2002P12816WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE2003/002497	International filing date (day/month/year) 24 July 2003 (24.07.2003)	Priority date (day/month/year) 09 August 2002 (09.08.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G06F 19/00		
Applicant SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>8</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 02 March 2004 (02.03.2004)	Date of completion of this report 14 January 2005 (14.01.2005)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE2003/002497

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-22 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____ 1-15 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
pages _____ 1/3-3/3 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/DE 03/02497

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-15	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents:

D1: MENTIS M J et al.: "PALLIDAL DEEP BRAIN STIMULATION AND LEVODOPA INFUSION HAVE DIFFERENT EFFECTS ON FUNCTIONAL CONNECTIVITY DURING MOTOR PERFORMANCE", NEUROLOGY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, PHILADELPHIA, US, Vol. 56, No. SUPPL 3, 24 April 2001 (2001-04-24), pages A280-A281, XP009035139, ISSN 0028-3878

D2: GRAFTON S T et al.: "NETWORK ANALYSIS OF MOTOR SYSTEM CONNECTIVITY IN PARKINSON'S DISEASE: MODULATION OF THALAMOCORTICAL INTERACTIONS AFTER PALLIDOTOMY", HUMAN BRAIN MAPPING, WILEY-LISS, NEW YORK, NY, US, Vol. 2, No. 1/2, 1994, pages 45-55, XP009035162, ISSN 1065-9471

2. The application fails to meet the requirements of PCT Article 33(1) because the subject matter of claim 1 does not involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

2.1 Document D1, which is considered to be the prior art closest to the subject matter of claim 1, discloses the following (the references in parentheses are to D1):

Method for analysing the effectiveness of a pharmaceutical preparation on a neurone structure described by coupling variables that describe a functional relation between neuronal regions in the neurone structure,

(D1 relates to a comparative study of patients with Parkinson's disease, in which the effect of administering levodopa is analysed in comparison with stimulation of the globus pallidus. The coupling variables between the neuronal regions of the CSPTC loop are determined by structural equation modelling.)

wherein

- the neurone structure is subjected to the influence of a pharmaceutical preparation;
(Levodopa is administered to the patients.)
- signals describing neuronal activities in the neuronal regions of the neurone structure which is influenced by the pharmaceutical preparation are detected;
(The signals are detected in $H_2^{15}O$ PET scans.)
- the signals are analysed using a statistical procedure, and modified coupling variables are calculated for the neurone structure which is influenced by the pharmaceutical preparation;
(The statistical procedure is based on structural equation modelling and yields coupling variables linking the individual neuronal regions.)

- the coupling variables thus calculated describe the effectiveness of the pharmaceutical preparation.

(Conclusions about the effectiveness of the pharmaceutical preparation can be drawn from a comparison of the coupling variables in levodopa patients and brain-stimulated patients.)

- 2.2 The subject matter of claim 1 differs from the method known from D1 in that coupling variables are determined before and after administration of the medicine, and thus the modified coupling variables define the effectiveness of the pharmaceutical preparation.
- 2.3 In contrast, the method according to D1 obtains indications regarding the effectiveness of the pharmaceutical preparation by comparing the coupling variables from two different treatment procedures (medicine and pallidotomy).
- 2.4 The problem addressed by the present invention can therefore be seen as that of establishing how calculated coupling variables can allow conclusions to be drawn about the effectiveness of a pharmaceutical preparation when no comparative treatments are available.
- 2.5 The solution proposed in claim 1 of the present application cannot be considered inventive (PCT Article 33(3)) for the following reasons:

D1 describes a **comparison** of coupling variables from two different types of treatment. If no comparative treatments were available a person skilled in the art

would seek to solve the aforementioned problem by looking for other ways that also involve a comparison of coupling variables, and knowledge of the condition BEFORE administration of the medicine under investigation would obviously be useful for the comparison. Another reason why this is completely obvious is because it is common practice when investigating the effectiveness of pharmaceutical preparations to observe the condition before and after administration and to check particular measurement variables that are affected by the preparation.

Moreover, in the section headed "Background" D1 also discloses a preliminary experiment in which an improvement in the motor skills of a patient with Parkinson's disease is associated with two significant changes in the functional connection within the cortico-striato-pallido-thalamocortical (CSPTC) loop. The effect that the administration of the medicine levodopa has on human brain activity, which is measurable and is quantified and objectified by statistical analysis of brain signals, is a clear indication of the suitability for investigation of the effectiveness of a medicine by observation of the change in the neuronal coupling variables upon administration of at least such medicines as can be expected to affect the functioning of the brain. For a person skilled in the art it would therefore be obvious that the aforementioned problem could be solved by comparing the neuronal coupling variables before and after administration of the medicine.

Claim 1 therefore does not involve an inventive step (PCT Article 33(1) and (3)).

- 2.6 The same line of reasoning applies in a similar way to independent claims 11 and 12, which have features corresponding to those of claim 1 and are directed to a computer program product and a computer-readable memory. The subject matter of claims 11 and 12 therefore likewise does not involve an inventive step (PCT Article 33(3)).
- 2.7 Dependent claims 2 to 10 and 13 to 15 do not contain any features that meet the PCT requirements in respect of inventive step when combined with the features of any of the back-referenced claims. The features of these claims either define routine measures or relate to obvious details of implementation which are readily apparent to a person skilled in the art.